



**Få kræftcellen til at begå selvmord
en strukturel vinkel på kræft**

Ross, Birthe; Borchorst, Morten; Gajhede, Michael; Kristensen, Ole

Published in:
Lægemiddelforskning

Publication date:
2007

Document version
Også kaldet Forlagets PDF

Citation for published version (APA):
Ross, B., Borchorst, M., Gajhede, M., & Kristensen, O. (2007). Få kræftcellen til at begå selvmord: en strukturel vinkel på kræft. *Lægemiddelforskning*, 22-23.

Få kræftcellen til at begå selvmord

– en strukturel vinkel på kræft

Proteinet RasGAP er involveret i programmeret celledød, som skal aflive kræftceller, før de breder sig uhæmmet i kroppen. Derfor er RasGAP et lovende mål for lægemidler. Vejen imod en bedre medicinsk behandling banes via strukturbaserede studier af RasGAPs vekselvirkninger med andre proteiner.

Af Birthe Ross, Morten Borchorst, Michael Gajhede og Ole Kristensen

Netop nu lever omkring 230.000 danskere med en kræftdiagnose, og en danskers risiko for at få kræft inden 75 års-alderen er 34 procent. Tallene er skræmmende, men heldigvis sker der til stadighed fremskridt inden for kræftforskningen.

Kræft opstår, når nogle af kroppens celler vokser og formerer sig ud over de normale rammer. Årsagen er næsten altid, at der er genetiske fejl i cellerne, specielt i de gener, som styrer cellevækst, udvikling og deling. Genfejlene kan enten være nedarvede eller opstået over tid, fx på grund af tobaksrygning, og de giver anledning til, at en normal celle omdannes til en kræftcelle, der kan formere sig uhæmmet.

Proteiner og cellevækst

Der forskes meget i hvilke gener og dermed hvilke proteiner, som kan medvirke til udviklingen af kræft. Et vigtigt protein i den sammenhæng er proteinet Ras, hvis gen har fejl i op mod 30 procent af alle kræftformer. Ras spiller en central rolle for cellernes vækst og udvikling, og aktiviteten af Ras er strengt styret. Flere proteiner deltager i styringen og sørger for at aktivere og inaktivere Ras på de rigtige tidspunkter. Et af dem er proteinet RasGAP, som er ansvarlig for at inaktivere Ras.

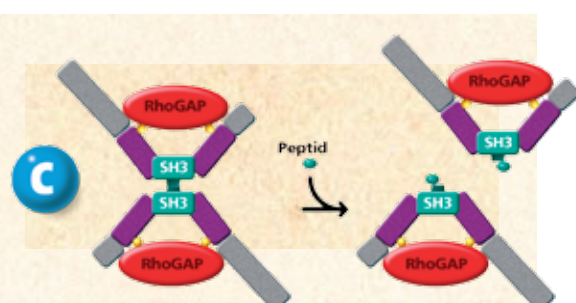
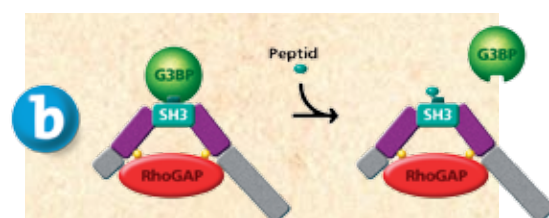
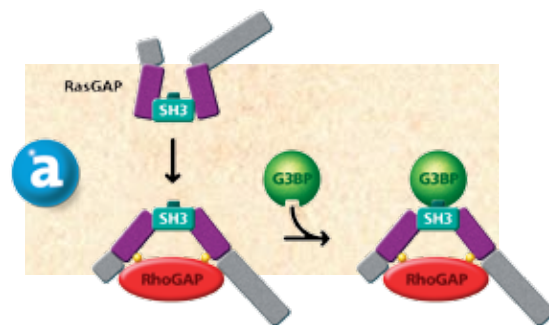
I nogen kræftformer har Ras en fejl, som bevirker, at proteinet bliver resistent over for inaktivering via RasGAP. Når der ikke kan slukkes for Ras, fastholdes proteinet i sin aktive form, som giver signal til, at cellen skal gro. Derfor kan fejl i Ras være årsag til, at cellen vokser uhæmmet og omdannes til en kræftcelle.

Ud over at være vigtig som hæmmer af Ras har RasGAP selv stor betydning for udvikling af kræft. Proteinets er involveret i apoptose – programmeret celledød – og det er selv strengt styret via vekselvirkninger med andre proteiner. RasGAP er derfor et nyt og lovende mål for lægemidler, men for at kunne udnytte mulighederne optimalt er det nødvendigt at forstå RasGAPs vekselvirkninger med andre proteiner.

Aktiv i proteinkomplekser

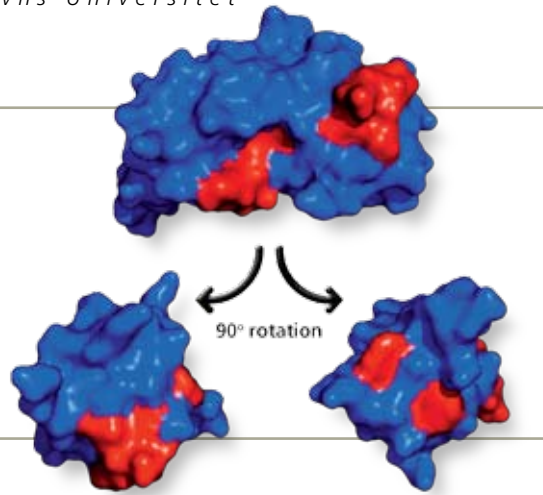
Mange proteiner virker kun, når de sidder sammen i store proteinkomplekser, og det gælder også for RasGAP. Når proteiner på den måde bindes sammen i et kompleks, samles mange forskellige opgaver på et sted. Inde i cellen findes RasGAP næsten altid sammen med et andet protein, RhoGAP. RhoGAP hjælper RasGAP til at binde til endnu et vigtigt protein, G3BP, som er stærkt opreguleret i nogle kræftformer, fx brystkræft.

Proteinkompleksers funktion kan reguleres ved, at proteiner rekrutteres til eller fjernes fra komplekset. En meget almindelig måde, hvorpå et protein bindes til et andet protein er, at det ene protein fosforyleres, og det andet protein



RasGAP som mål ved kræftbehandling: **a** RasGAP kan binde sig til proteinet RhoGAP, når dette fosforyleres på to positioner, som derpå binder sig til to domæner fra RasGAP. Derved eksponeres den del af RasGAP, der kan binde sig til andre proteiner, fx G3BP eller RasGAP selv. Et lille fragment af RasGAP, et peptid, kan forstærke cellegiftes evne til at slå kræftceller ihjel. Peptidet bindes på overfladen af proteinet i det område, hvor RasGAP enten vekselvirker med andre proteiner eller dimeriserer med et andet RasGAP-molekyle. Peptidet kan derfor enten bryde RasGAPs interaktion med andre proteiner **b** eller forhindre dimeriseringen **c**. Ved at undersøge proteinets struktur er det muligt at designe andre peptider, der kan virke endnu mere effektivt.

Den tredimensionelle struktur af RasGAP SH3-domænet er blevet bestemt. Strukturen viste, at SH3-domænerne danner en dimer. Figuren viser overfladen af RasGAP SH3-dimeren samt regionerne, hvor de to proteiner sidder sammen. Det lille peptid fra RasGAP, som kan bruges i kræftbehandling, er farvet rødt. Peptidet er placeret i det område af proteinet, der binder dimeren sammen, og på dimerens overflade. Det er derfor muligt, at peptidets funktion både kan være at forhindre RasGAPs interaktion med sig selv samt at ødelægge RasGAPs binding til den vigtige partner G3BP.



Ph.d. Birthe Ross er postdoc ved Institut for Medicinsk kemi.

så bindes dertil. Når der sker en fosforylering, bliver et lille område på proteinet meget negativt ladet, og dermed kan området genkendes af et andet protein, som har et område med positiv ladning.

Denne interaktion er reguleret af de proteiner, der forestår fosforyleringen. RasGAP binder til RhoGAP, når RhoGAP er blevet fosforyleret to steder. Før fosforyleringen af RhoGAP afskærmer to domæner det område på RasGAP, hvor RasGAP binder til andre proteiner. Disse to domæner binder til fosforyleret RhoGAP, og derved ændrer RasGAP sin konformation. Når konformationsændringen er sket, eksponeres det sted, hvor andre proteiner kan binde til RasGAP. På den måde reguleres RasGAPs binding til andre proteiner indirekte af RhoGAPs fosforylering.

Fra struktur til kræftbehandling

Klønningen af RasGAP kan være et signal til, at en celle skal dø eller overleve, og denne viden kan bruges, når man skal slå kræftceller ihjel med medicin. Når RasGAP kløves to gange, dannes fragment N2, som er et signal til, at cellen skal undergå programmeret celledød. Et lille stykke af fragment N2, et peptid på kun ti aminosyrer, er blevet identificeret som virksomt mod kræftceller. Kræftceller bliver mere modtagelige over for cellegifte, når de sammen med cellegiften får det lille peptid.

For at kende peptidets funktion er det vigtigt at opklare det strukturelle grundlag for peptidets vekselvirkninger med an-

dre proteiner. Første skridt på vejen er netop taget ved, at den tredimensionelle struktur af RasGAP SH3-domænet er blevet bestemt ved hjælp røntgenkrystallografi. SH3-domænet indeholder det vigtige peptid, som kan være med til at dræbe kræftceller.

Det er sandsynligt, at peptidet virker ved at blokere RasGAP's binding til andre proteiner, fx G3BP. Til vor overraskelse opdagede vi, at proteinet dimeriserer, dvs. sidder sammen to og to. Ved at kigge på strukturen viste det sig, at stykker af peptidet sidder på dimerens overflade og derfor kan blokere bindingen til andre proteiner. Hvis dimeren splittes i to, ses det yderligere, at det lille stykke peptid er lokaliseret i det område, hvor de to SH3-domæner i RasGAP-dimeren sidder sammen. Det betyder, at peptidets funktion også kan medvirke til at ødelægge interaktionen mellem to RasGAP SH3-domæner. Bestemmelse af RasGAP SH3-domænets tredimensionelle struktur har således skabt helt nye muligheder for rationelt design af nye potentielle lægemidler mod kræft.

Proteinernes interaktioner og vekselvirkninger med hinanden er utroligt komplicerede, og hvert lille proteins funktion er vigtigt for at få et samlet billede af, hvad der foregår inde i cellerne. Næste skridt bliver at undersøge samspillet mellem RasGAP og andre proteiner. Derved bliver det måske muligt at designe andre molekyler, som kan ødelægge interaktioner mellem proteinerne og derved være mere effektive til at dræbe kræftceller.



Morten Borchorst er specialestuderende ved Institut for Medicinsk kemi.



Ph.d. Michael Gajhede er professor ved Institut for Medicinsk kemi.



Ph.d. Ole Kristensen er lektor ved Institut for Medicinsk kemi.

RASGAP MEDVIRKER TIL PROGRAMMERET CELLEDØD

Som et forsvar mod udvikling af kræft har kroppen en række mekanismer, der kan detektere, om en celle har genetiske fejl, som er så alvorlige, at de ikke kan repareres. Når det er tilfældet, vil cellen blive udslettet ved en proces, som kaldes programmeret celledød eller apoptose.

Genetiske fejl i en celle kan medføre, at cellen pludselig vokser uhæmmet og bliver til en kræftcelle. I de fleste tilfælde detekteres sådanne fejl i tide, og cellen modtager signaler om, at den skal undergå programmeret celledød. Protein RasGAP er involveret i de signalmekanismer, som bestemmer, hvorvidt cellen skal overleve eller undergå apoptose. For cellens normale funktion er det vigtigt, at tingen for celledød er meget velafbalanceret.

Når en celle er udsat for stress, enten ved at noget inde i cellen ikke fungerer eller på grund af ydre påvirkninger, kløves RasGAP. Ved milde former for stress kløves RasGAP én gang til fragment N og fragment C. Fragment N beskytter cellen mod apoptose. Under kraftigere former for stress kløves RasGAP endnu en gang, så fragment N spaltes i frag-

ment N1 og fragment N2, hvilket er et signal til at cellen skal undergå programmeret celledød. Den del af fragment N2, der er ansvarlig for celledødssignalet, er identificeret som et peptid på kun ti aminosyrer. Disse ti aminosyrer kan være med til at dræbe kræftceller.

